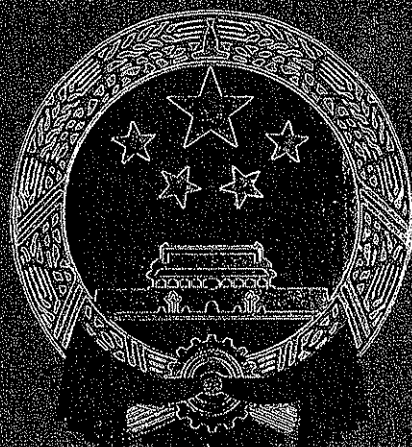




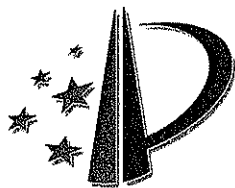
发明专利证书

Certificate of Invention Patent

中华人民共和国国家知识产权局

STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

证书号 第438068号



发明专利证书

发明名称：一种养心安神药物及其制备方法

发明人：曾庆忠;钱忠明

专利号：ZL 2004 1 0031359.1

专利申请日：2004年3月25日

专利权人：香港理工大学

授权公告日：2008年10月29日

本发明经过本局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，颁发本证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。

本专利的专利权期限为二十年，自申请日起算。专利权人应当依照专利法及其实施细则规定缴纳年费。缴纳本专利年费的期限是每年03月25日前一个月内。未按照规定缴纳年费的，专利权自应当缴纳年费期满之日起终止。

专利证书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。



局长

田力普



[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410031359.1

[51] Int. Cl.

A61K 36/725 (2006.01)

A61K 36/48 (2006.01)

A61K 36/605 (2006.01)

A61K 36/57 (2006.01)

A61K 36/14 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 10 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 100428942C

[22] 申请日 2004.3.25

[21] 申请号 200410031359.1

[73] 专利权人 香港理工大学

地址 香港九龙红磡

[72] 发明人 曾庆忠 钱忠明

[56] 参考文献

失眠症的中医药论治. 钱彦方, 骆斌. 北京中医药大学学报, 第 26 卷第 6 期. 2003

审查员 陈龙飞

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

代理人 高龙鑫 杨淑媛

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 1 页

[54] 发明名称

一种养心安神药物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种养心安神药物及其制备方法, 该药物的活性成分是由酸枣仁、合欢花、桑椹、五味子以及柏子仁的有效提取物组成。本发明所述药物的制备方法是将用于提取的原料粉碎成粗粉, 分次加水煎煮, 合并煎煮液, 冷却, 滤过, 通过处理好的吸附树脂柱, 用纯水洗脱至流出液颜色很浅, 继以醇溶液洗脱至流出液颜色很浅, 收集醇洗脱液, 减压回收溶剂并浓缩至稠膏状, 得到本发明药物的活性成分。最后将制得的活性成份制成各种口服制剂。

1、一种养心安神药物，其特征在于，制成有效成分的原料药按重量份计组成为：

酸枣仁 3~10 份，合欢花 2~8 份，桑椹 2-10 份，五味子 1~5 份，柏子仁 1~6 份。

2、根据权利要求 1 所述的药物，其特征在于，所述原料药的重量份数为：酸枣仁 8~10，合欢花 5~8 份，桑椹 3~5 份，五味子 1~3 份，柏子仁 3~6 份。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的药物，其特征在于，该药物是口服制剂。

4、一种制备权利要求 1 至 3 中任意一种药物的方法，其特征在于：

将原料药分次加入 5~10 倍药材量的水，煎煮 2~3 次，每次 1~2 小时，合并煎煮液，冷却，滤过，浓缩滤液，浓缩物通过处理好的 D101 型吸附树脂柱，树脂与提取物的重量比=0.5~2: 1，用纯水洗脱至流出液近无色，继以醇溶液洗脱至流出液近无色，收集醇洗脱液，减压回收乙醇并浓缩至稠膏状，即得所述药物的活性成份；最后将制得的活性成份制成各种口服制剂。

一种养心安神药物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种养心安神药物及其制备方法，属于中药领域。

背景技术

现有同类产品的状况。

现有同类产品状况见表1。

表1 与本发明药物疗效类似的中药方剂

名称	处方组成	剂型	功效	应用范围
健脑安神丸	龟板、珍珠、天麻、朱砂等	丸剂	健脑、养心	心虚健忘、头痛眩晕、心悸失眠
安神口服液	酸枣仁、茯苓等	口服液	健脾宁心	惊悸失眠
安神定智丸	酸枣仁、茯苓、柏子仁、党参等	丸剂	养血安神	虚烦失眠、惊悸多梦
生脉冲剂	党参、麦冬、五味子	冲剂	补益气阴、复脉固脱	心悸失眠
安神补脑口服液	淫羊藿、制何首乌、干姜、甘草、大枣	口服液	补肾阳、强筋骨	筋骨痿软、眩晕耳鸣
安神补心丸	丹参、五味子、石菖蒲、安神膏	丸剂	养心安神	心悸失眠、头晕耳鸣
柏子养心丸	柏子仁、党参、炙黄芪、川芎、当归等13味中药	蜜丸	补气、养血、安神	心气虚寒、惊悸失眠

现有产品存在的问题

现有同类产品均采用传统的中药制备方法制成，制备工艺技术落后，无效杂质去除率低，总浸膏收得率高，一般为10%以上；有效成分含量低，浸

膏吸潮性强,制剂稳定性差,每次服用量大。本发明运用 Debulk 技术最大限度地除去了无效组分,精提出有效组分,总浸膏量在 4%以下,大大提高了制剂稳定性,减少了每次服用量。Debulk 技术是指通过消除中药复方中无效物质而实现快速精制其活性组分的方法。该方法按照现代药理学与中医临床理论建立中药复方的疗效评价标准,应用现代提取、分离及分析方法消除无效物质、高度富集活性组分,从而精制出符合中医理论的多组分、多靶点协同作用的高度浓缩物,利用该浓缩物可制成各种质量可控的现代中药制剂,以充分体现现代中药“三小、三效、五方便”的特征。

发明内容

本发明的目的在于提供一种更有效的养心安神药物,该药物临床效果比现有同类药物疗效更好、治疗作用更明确。

本发明的另一目的在于提供上述养心安神药物的制备方法,该方法应用现代先进的提取精制技术,实现对有效成分的富集与纯化,提高了制剂质量和稳定性,减少了每次给药剂量。

本发明的上述目的是这样实现的:

本发明的养心安神药物是由下列重量份的原料药制成:酸枣仁 3~10,合欢花 2~8 份,桑椹 2~10 份,五味子 1~5 份,柏子仁 1~6 份。其中,优选的原料药重量份数为酸枣仁 8~10,合欢花 5~8 份,桑椹 3~5 份,五味子 1~3 份,柏子仁 3~6 份。

本发明的养心安神药物的制备方法如下:

将原料药粉碎成粗粉,分次加 5~10 倍药材量的水煎煮 2~3 次,每次 1~2 小时,合并煎煮液,冷却,滤过,滤液浓缩,浓缩物通过处理好的吸附树脂柱(树脂:提取物重量比=0.5~2:1),用纯水洗脱至流出液颜色很浅,继以醇溶液洗脱至流出液颜色很浅,收集醇洗脱液,减压回收溶剂并浓缩至稠膏状,即得本发明药物的活性成份。

将活性成份加入制备不同剂型时所需的各种常规辅料,如崩解剂、润滑剂、粘合剂等,以常规的中药制剂方法制备成任何一种常用口服剂型,如胶囊剂、颗粒剂、片剂、丸剂、口服液等。

本发明所提供的养心安神药物及其制备方法具有如下优点:

1.本发明药物使用的原料酸枣仁，合欢花，桑椹，五味子和柏子仁均为传统中药常用的补益药物。其中酸枣仁养肝，宁心，敛汗，生津；合欢花解郁安神；桑椹补血滋阴，生津润燥；五味子收敛固涩，益气生津，补肾宁心；柏子仁养心安神，止汗，润肠。全方配伍可通过内脏调治，调补心脾，达到滋阴降火，益气宁神，改善睡眠的效果。对虚烦失眠、心悸多梦、忧郁等症具有显著的保健和治疗作用。

2.本发明药物的制剂工艺采用了 Debulk 技术，提高了有效成分的纯度和产品质量，克服了现有技术的不足，得到了疗效更好的养心安神药物。

附图说明

图 1 为本发明养心安神药物制备的工艺流程图。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行具体描述，并进一步阐述所述药物的有益效果。有必要在此指出的是下述实施例只用于对本发明进行进一步说明，不能理解为对本发明保护范围的限制，该领域的技术熟练人员可以根据上述本发明的内容作出一些非本质的改进和调整。

实施例 1

将原料酸枣仁 5 克，合欢花 4 克，桑椹 4 克，五味子 3 克，柏子仁 2 克，粉碎成粗粉，加水 90ml，煎煮 2 次，第一次煎煮 2 小时，第二次煎煮 1 小时，合并煎煮液，滤过，加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱上（树脂：提取物重量=0.5:1），用纯水洗脱至流出液颜色近无色，继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色，收集乙醇洗脱液，减压回收乙醇并浓缩至稠膏状，真空干燥，得到 0.5 克固体，粉碎，制粒，装入 2 粒胶囊。

实施例 2

将原料酸枣仁 7 克，合欢花 3.5 克，桑椹 3.5 克，五味子 2.1 克，柏子仁 2.1 克，粉碎成粗粉，加水 110ml，煎煮 3 次，第一次煎煮 2 小时，第二、三次各煎煮 1 小时，合并煎煮液，滤过，加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱上（树脂：提取物重量=1:1），用纯水洗脱至流出液颜色近无色，继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色，收集乙醇洗脱液，减压回收乙醇并浓缩至稠膏状，真空干燥，得到 0.8 克固体，粉碎，制粒，装入 2 粒胶囊。

实施例 3

将原料酸枣仁 8 克,合欢花 4 克,桑椹 3 克,五味子 3 克,柏子仁 2 克,粉碎成粗粉,加水 200ml,煎煮 3 次,第一次煎煮 2 小时,第二、三次各煎煮 1 小时,合并煎煮液,滤过,加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱上(树脂:提取物重量=2:1),用纯水洗脱至流出液颜色近无色,继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色,收集乙醇洗脱液,减压回收乙醇并浓缩至稠膏状,真空干燥,得到 0.7 克固体,粉碎,制粒,装入 2 粒胶囊。

实施例 4

将原料酸枣仁 10 克,合欢花 8 克,桑椹 8 克,五味子 4 克,柏子仁 3 克,粉碎成粗粉,加水 250ml,煎煮 3 次,第一次煎煮 2 小时,第二、三次各煎煮 1 小时,合并煎煮液,滤过,加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱上(树脂:提取物重量=1.5:1),用纯水洗脱至流出液颜色近无色,继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色,收集乙醇洗脱液,减压回收乙醇并浓缩至稠膏状,加入蔗糖或乳糖作辅料制粒,将颗粒剂分装成 2 袋。

实施例 5

将原料酸枣仁 6 克,合欢花 5 克,桑椹 2 克,五味子 2 克,柏子仁 2 克,粉碎成粗粉,加水 140ml,煎煮 3 次,第一次煎煮 2 小时,第二、三次各煎煮 1 小时,合并煎煮液,滤过,加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱上(树脂:提取物重量=1.7:1),用纯水洗脱至流出液颜色近无色,继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色,收集乙醇洗脱液,减压回收乙醇并浓缩至稠膏状,加入淀粉、蔗糖、糊精作辅料制粒,压制片剂 2 片。

实施例 6

将原料酸枣仁 3 克,合欢花 2 克,桑椹 4 克,五味子 1 克,柏子仁 1 克,粉碎成粗粉,加水 75ml,煎煮 2 次,第一次煎煮 1 小时,第二、三次各煎煮 2 小时,合并煎煮液,滤过,加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱上(树脂:提取物重量=0.8:1),用纯水洗脱至流出液颜色近无色,继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色,收集乙醇洗脱液,减压回收乙醇并浓缩至稠膏状,真空干燥,得到 0.5 克固体,粉碎,制粒,装入 2 粒胶囊。

实施例 7

将原料酸枣仁 10 克, 合欢花 8 克, 桑椹 8 克, 五味子 4 克, 柏子仁 6 克, 粉碎成粗粉, 加水 360ml, 煎煮 3 次, 第一次煎煮 2 小时, 第二、三次各煎煮 1 小时, 合并煎煮液, 滤过, 加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱上 (树脂: 提取物重量=1.2: 1), 用纯水洗脱至流出液颜色近无色, 继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色, 收集乙醇洗脱液, 减压回收乙醇并浓缩至稠膏状, 加入辅料, 制粒, 将颗粒剂分装成两袋。

实施例 8

将原料酸枣仁 10 克, 合欢花 5 克, 桑椹 5 克, 五味子 3 克, 柏子仁 3 克, 粉碎成粗粉, 加水 260ml, 煎煮 3 次, 第一次煎煮 2 小时, 第二、三次各煎煮 1 小时, 合并煎煮液, 滤过, 加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱上 (树脂: 提取物重量=1.3: 1), 用纯水洗脱至流出液颜色近无色, 继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色, 收集乙醇洗脱液, 减压回收乙醇并浓缩至稠膏状, 真空干燥, 得到 0.8 克固体, 粉碎, 加入辅料, 制粒, 装入 2 粒胶囊。

实施例 9 制备工艺

照以上制备工艺进行中试, 浸膏收率约 3%, 总皂甙含量超过 20%。制成成品质量稳定, 每次服用量为 2 粒胶囊, 每日一次。

照以上制备工艺生产 3 批, 结果如下:

批号	投料 量 (kg)	浸膏 量 (kg)	总皂苷含量%
20020521	90	2.75	23.2
20020522	90	2.81	21.7
20020523	90	2.76	22.5

实施例 10、本发明药物的药理作用研究

1 材料与方法

1.1 样品: 按照实施例 1 配方与方法制得的活性成分。

1.2 试验动物: 二级昆明种小鼠购自中国医学科学院试验动物研究所繁育场, 许可证号: SCXK11-00-0006。

1.3 剂量: 按照 17.5 mg/kg.bw, 以此 5、10、30 倍设低、中、高 3 个剂量, 分别为 87.5、175.0、525.0mg/kg.bw, 用蒸馏水配制所需浓度。

1.4 试验方法

1.4.1 延长戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时间试验：选用体重 18-22g 雄性小鼠 60 只，随机分为 4 组，每组 15 只，分为 1 个对照组和 3 个剂量组，对照组给予蒸馏水，3 个剂量组分别给予 87.5、175.0、525.0mg/kg.bw 受试物，按 10 mg/kg.bw 灌胃 28 天，灌胃 15 分钟后，各组动物按 45mg/kg.bw 剂量腹腔注射戊巴比妥钠，注射量为 10ml/kg.bw，以小鼠翻正反射消失为睡眠指标，观察受试物对戊巴比妥钠睡眠时间的延长作用。

1.4.2 巴比妥钠阈下剂量催眠试验：选用体重 18-22g 雄性小鼠 60 只，随机分为 4 组，每组 15 只，分为 1 个对照组和 3 个剂量组，对照组给予蒸馏水，3 个剂量组分别给予 87.5、175.0、525.0mg/kg.bw 受试物，按 10 mg/kg.bw 灌胃 28 天，灌胃 15 分钟后，各组动物按 140mg/kg.bw 剂量腹腔注射戊巴比妥钠，注射量为 10ml/kg.bw，以小鼠翻正反射消失达 1 分钟以上作为睡眠判断标准，观察给巴比妥钠 30 分钟内各组动物睡眠发生率。

1.4.3 巴比妥钠睡眠潜伏期试验：选用体重 18-22g 雄性小鼠 60 只，随机分为 4 组，每组 15 只，分为 1 个对照组和 3 个剂量组，对照组给予蒸馏水，3 个剂量组分别给予 87.5、175.0、525.0mg/kg.bw 受试物，按 10 mg/kg.bw 灌胃 28 天，灌胃 15 分钟后，各组动物按 280mg/kg.bw 剂量腹腔注射戊巴比妥钠，注射量为 10ml/kg.bw，以小鼠翻正反射消失达 1 分钟以上作为睡眠判断标准，观察受试物对巴比妥钠睡眠潜伏期的影响。

1.5 试验数据用 STATA 软件分析处理

2.结果

2.1 延长戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时间试验：

表 1 养心安神药物对小鼠体重的影响

组别	动物数(只)	试验前体重 (g)	试验后体重 (g)	P 值
对照组	15	20.4±1.4	39.9±2.4	---
低剂量组	15	20.4±1.4	40.0±2.9	0.931
中剂量组	15	20.1±1.5	39.0±2.5	0.363
高剂量组	15	20.8±1.3	38.6±3.1	0.198

由表 1 可见，连续给予低、中、高 3 个剂量的养心安神药物 28 天，各

剂量组小鼠体重与对照组比较, 无显著性差异 ($P>0.05$)。

表 2 养心安神药物对戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠时间的影响

组别	动物数 (只)	睡眠时间 $X \pm SD$ (分钟)	P 值
对照组	15	21.4 ± 14.4	---
低剂量组	15	46.9 ± 25.8	0.002
中剂量组	15	39.5 ± 15.1	0.025
高剂量组	15	49.2 ± 27.6	0.001

由表 2 可见, 连续给予低、中、高 3 个剂量的养心安神药物 28 天, 各剂量组小鼠睡眠时间与对照组比较, 有显著性差异 ($P<0.05$)。

2.2 巴比妥钠阈下剂量催眠试验:

表 3 养心安神药物对小鼠体重的影响

组别	动物数 (只)	试验前体重 (g)	试验后体重 (g)	P 值
对照组	15	20.4 ± 1.4	38.7 ± 2.8	---
低剂量组	15	20.7 ± 1.9	39.6 ± 2.0	0.351
中剂量组	15	20.6 ± 1.2	39.0 ± 2.6	0.755
高剂量组	15	20.5 ± 1.5	38.8 ± 2.7	0.960

由表 3 可见, 连续给予低、中、高 3 个剂量的养心安神药物 28 天, 各剂量组小鼠体重与对照组比较, 无显著性差异 ($P>0.05$)。

表 4 养心安神药物对阈下剂量巴比妥钠诱导小鼠睡眠发生率影响

组别	动物数 (只)	入睡动物只数 (只)	睡眠发生率 (%)	P 值
对照组	15	1	6.7	---
低剂量组	15	7	46.7	0.035
中剂量组	15	8	53.3	0.014
高剂量组	15	11	73.3	0.000

由表 4 可见, 连续给予低、中、高 3 个剂量的养心安神药物 28 天, 各剂量组与对照组比较, 小鼠睡眠发生率明显增加, 有显著性差异 ($P<0.05$)。

2.3 巴比妥钠睡眠潜伏期试验:

表 5 养心安神药物对小鼠体重的影响

组别	动物数(只)	试验前体重 (g)	试验后体重 (g)	P 值
对照组	15	20.4±1.8	38.9±3.3	---
低剂量组	15	20.8±1.8	39.6±2.6	0.491
中剂量组	15	20.5±1.3	39.7±2.3	0.451
高剂量组	15	20.4±1.0	38.8±2.7	0.910

由表 5 可见,连续给予低、中、高 3 个剂量的养心安神药物 28 天,各剂量组小鼠体重与对照组比较,无显著性差异 ($P>0.05$)。

表 6 养心安神药物对巴比妥钠睡眠潜伏期的影响

组别	动物数(只)	睡眠潜伏期 $X\pm SD$ (分钟)	P 值
对照组	15	34.9±15.7	---
低剂量组	15	18.8±11.5**	0.002
中剂量组	15	23.4±8.2*	0.020
高剂量组	15	21.8±15.8**	0.009

与对照组比较* $P<0.05$, ** $P<0.01$

由表 6 可见,连续给予低、中、高 3 个剂量的养心安神药物 28 天,各剂量组与对照组比较,小鼠睡眠潜伏期明显缩短,有显著性差异 ($P<0.05$)。

3.结论

以 87.5、175.0、525.0mg/kg.bw 剂量的养心安神药物连续灌胃小鼠 28 天,与对照组相比,各剂量对小鼠体重无明显影响 ($P>0.05$)。各剂量均能明显缩短巴比妥钠诱导的小鼠睡眠潜伏期 ($P<0.05$, $P<0.01$),能延长戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时间 ($P<0.05$, $P<0.01$),能增加阈下剂量巴比妥钠诱导的小鼠睡眠发生率 ($P<0.05$, $P<0.01$)。因此认为养心安神药物有改善睡眠作用。

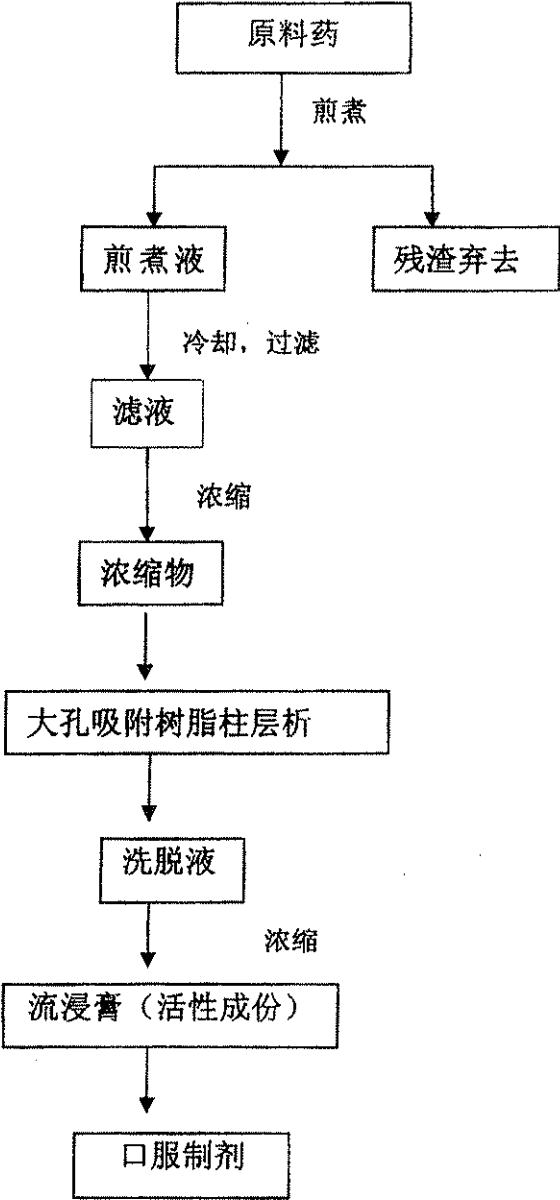


图 1